APROS-V9.5: Defansif Yayın ve Prior Art Dokümanı

Sürüm: 9.5

Yayın Tarihi: 15 Nisan 2026

Yayınlayan: Muzaffer Enes Yünlü

DOI: 10.5281/zenodo.19428077

Lisans: CC BY-NC-SA 4.0

Yasal Uyarı: Bu doküman, yayınlandığı tarih itibarıyla kamuya açık yazılı bir teknik dokümandır. Patent hukuku uyarınca ön bulgu (prior art) teşkil eder. Bu dokümanda tanımlanan her bir teknik özellik, bağımsız olarak prior art niteliği taşır.

---

1. ÖZGÜN HİPOTEZ: İHTİYAÇ ANINDA RESETLEME (ON-DEMAND RESET)

Literatürdeki tüm epigenetik reset protokolleri, Yamanaka faktörlerini sabit zaman aralıklarıyla uygular. APROS'un özgün hipotezi: Epigenetik reset (F2), sabit aralıklarla değil, Φ_trigger > Γ koşulu sağlandığında otomatik tetiklenmelidir.

Bu hipotez literatürde bulunmamaktadır ve APROS-V9.5'e özgüdür.

I. TANIMLAR VE KAPSAM

Hedef Hasta Popülasyonu: İnsan (Homo sapiens), >60 yaş veya kronik hastalık (kanser, nörodejenerasyon, metabolik sendrom) tanısı almış bireyler.

Uygulama: Ex vivo (PBMC, T hücresi, MSC) veya in vivo (intravenöz, subkutan, intratekal).

APROS: Adaptif Performans ve Rekürsif Onarım İşletim Sistemi.

Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir özellik için prior art iddiasında bulunulmaz.

II. KOMBİNATORYAL HEDEFLEME MATRİSİ

2.1. Pozitif Hedefleme Ligandları (7 doku × 7 ligand)

Doku Ligandlar

Nöral NCAM, TrkB, mGluR5, Synaptotagmin-1, N-Cadherin, L1CAM, GLAST

Kas İntegrin α7β1, Dystroglycan, GLUT4, IGF-1R, Cav3, M-cadherin, Myomaker

Metabolik ASGPR, GLP-1R, LDLR, İnsülin Reseptörü, GCGR, AdipoR1, GLUT2

İmmün CD3, CD14, Siglec-1, CD19, CD4, CD8, CD206

Bariyer/Diğer ACE2, VEGFR2, Megalin, E-Cadherin, Podocalyxin, Claudin-5, ZO-1

2.2. Negatif Seleksiyon Ligandları (8 adet – SOMUT)

Hedef Doku (dışı) Ligand Sekans/Yapı

Karaciğer dışı GalNAc-ASGPR antagonisti GalNAc-β1,4-GlcNAc (üçlü kümelenmiş), PEG2000 bağlı

Kas dışı Myomaker inhibitör peptid Ac-RVPPRLSC-NH_2 (SEQ ID NO: 1)

Nöral dışı L1CAM bloke edici L1CAM'in Ig1-2 domainine bağlanan herhangi bir nanobody, affimer, DARPin veya antikor fragmanı

Endotel dışı Claudin-5 antagonist peptid Ac-FEIDP-amide (SEQ ID NO: 2)

İmmün dışı CD47 aktive edici peptid Ac-RFYVDP-amide (SEQ ID NO: 3)

Tümör dışı Fosfatidilserin maskeleyici PEG2000-DSPE

Pankreas β dışı GLP-1R bloke edici peptid Exendin-9-39 (SEQ ID NO: 4)

Kardiyomiyosit dışı Cav3 antagonisti Ac-RRWRLR-amide (SEQ ID NO: 5)

SEQUENCE LISTING

SEQ ID NO: 1 (Myomaker inhibitör peptid): Ac-RVPPRLSC-NH_2

SEQ ID NO: 2 (Claudin-5 antagonist peptid): Ac-FEIDP-amide

SEQ ID NO: 3 (CD47 aktive edici peptid): Ac-RFYVDP-amide

SEQ ID NO: 4 (GLP-1R bloke edici peptid): Exendin-9-39 (HAEGTFTSDVSSYLEGQAAKEFIAWLVKGR-amide)

SEQ ID NO: 5 (Cav3 antagonisti): Ac-RRWRLR-amide

SEQ ID NO: 6 (L1CAM bloke edici nanobody):
EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFTDYEMHWVRQTPEKGLEWVGAIDPETGGTAYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMHLKSLTSEDSAVYYCTRGARYGYDDYWGQGTTVTVS

2.3. Kombinasyonlar

· Pozitif: 91 adet (C(7,2)+C(7,3)+C(7,4))

· Negatif: 256 adet (2^8)

· Toplam adresleme şifresi: 23.296

III. DİNAMİK EŞİK FONKSİYONU

3.1. 18 Biyobelirteç

Kategori Biyobelirteç Ölçüm Yöntemi

Senesans p16, p21, p53, Ki67 qPCR veya ELISA

DNA hasarı γH2AX, 8-OHdG, Telomer uzunluğu Floresan antikor / ELISA / qPCR

Oksidatif stres ROS (H_2O_2), RNS, NAD^+/NADH Amplex Red / DAF-FM DA / döngü kiti

Metabolik ATP/ADP, p-mTOR, p-AMPK, GLUT4 Luminometrik / fosfo-antikor / qPCR

İnflamasyon IL-6, TNF-α, IL-10 ELISA

Epigenetik 5mC/5hmC oranı HPLC-MS

3.2. Dinamik Eşik Fonksiyonu

```
Φ = Σ_n=1^18 w_n · σ((B_n - θ_n)/α_n) · (1 + β_n · (dB_n/dt)/(dB_n/dt)_max)
```

σ(x) = 1/(1+e^{-x})

Tetikleme: IF (Φ > Γ) AND (min_n((dB_n/dt)/α_n) > -Δ) THEN başlat
```

3.3. Parametre Aralıkları

Parametre Aralık Varsayılan
θ_n 0.001-1000 F0'da belirlenir
α_n 0.1-10.0 1.0
β_n 0-1 0.3
w_n 0-1 1/18
Γ 0-1 0.6
Δ 0-1 0.1

3.4. F0'da θ_n Belirleme Yöntemi (SOMUT)

```
θ_n = sağlıklı kontrol popülasyonu ortalaması + 2 × standart sapma

Başlangıç w_n = 1/18 (tüm biyobelirteçler eşit ağırlıklı)
```

IV. MÜDAHALE FAZLARI (F1-F5)

4.1. Aktif Maddeler

Faz Ajan Doz Taşıyıcı
F1 Navitoclax (ABT-263) 25 mg/kg Galaktoz-LNP
F1 (alt) Nutlin-3a 10 mg/kg Galaktoz-LNP
F2 OSKM modRNA 0.5 mg/kg LNP
F2 (alt) OSK modRNA 0.5 mg/kg LNP
F3 NAD^+ 200 mg/kg LNP
F3 (alt) Nikotinamid 100 mg/kg Oral/LNP
F4 Urolithin A 500 mg Oral/LNP
F4 (alt) FGF21 1 mg/kg LNP
F5 IL-10 modRNA 0.3 mg/kg LNP
F5 (alt) Düşük doz IL-2 1.5 milyon IU Enjeksiyon

4.2. LNP Formülasyonu (SOMUT)

```
Bileşim (molar oran):
- DSPC: %25
- Kolesterol: %40

- DOPE: %25

- GalNAc-PEG2000-DSPE: %10

Fiziksel özellikler:

- Partikül boyutu: 80 ± 20 nm (DLS)

- PDI: < 0.2

- Zeta potansiyeli: -10 ± 5 mV

```

4.3. modRNA Protokolü (SOMUT)

```

Yapı (5'→3'):

[CleanCap AG] - [α-globin 5' UTR] - [OSKM/OSK] - [α-globin 3' UTR] - [polyA(120)]

Nükleotidler: ATP, CTP, GTP, N1-metil-pseudo-UTP (tamamen)

RNA polimeraz: T7

Saflaştırma: LiCl çöktürmesi veya HPLC

```

4.4. Faz Sıralaması (5! = 120 permütasyon – TAMAMI)

Sıralama # Sıralama

1 F1→F2→F3→F4→F5 120 F5→F4→F3→F2→F1

2-119 (tüm ara permütasyonlar)

4.5. Süre ve Döngü

· Her faz: 1-336 saat (1 saat artışla)

· Washout: 24 saat (zorunlu)

· Dinlenme: 48/72/96/120/144/168 saat

· Döngü sayısı: 1-10 arası tam sayı

V. YAMANAKA KOMBİNASYONLARI (27 REJİM)

Tip Kombinasyonlar

7'li OSKMLNE

6'lı OSKMLN

5'li OSKMN, OSKML, OSKME

4'lü OSKM, OSKL, OSKN, OSKE, OSMN, OKMN, SKMN, OSLN

3'lü OSK, OKM, SKM, OSL, OKL, OML, SKL, SML, KML

2'li OS, OK, OM, SK, SM, KM

1'li O, S, K, M

Süre seçenekleri: 24, 48, 72, 96 saat
```

VI. KILL-SWITCH (4 KATMAN)

Mekanizma Tetikleyici Referans

1 FKBP12(F36V) degron Zaman > 24 saat Nabet 2018

2 Doku miRNA (miR-122/-1/-124/-142) Yanlış doku miRBase

3 dCAS9-KRAB İstenmeyen ekspresyon Gilbert 2013

4 Hücre içi sensör p53>λ_1, ROS>λ_2, ATP<λ_3 Bölüm III

Kombinasyonlar: 1, 2, 3, 4 veya bunların 1-4 arası herhangi bir alt kümesi (toplam 15 kombinasyon) prior art kapsamındadır.

VII. F0: ZORUNLU TANISAL HARİTALAMA

1. Kan veya doku biyopsisi
2. 18 biyobelirteç ölçümü (Bölüm III)
3. RNA-seq (transkriptom)
4. LC-MS/MS (proteom)
5. NMR/LC-MS (metabolom)
6. θ_n ve w_n belirlenmesi

Süre: 24-72 saat

VIII. ÖĞRENEN SİSTEM

```
w_n^(k+1) = w_n^(k) + η · (hedef_B_n - gerçekleşen_B_n) · gerçekleşen_B_n

η = 0.1 (öğrenme oranı)
```

Uygulama: Python, MATLAB veya Excel ile harici bilgisayarda hesaplanır.

IX. HUKUKİ BEYAN

9.1. Prior Art Statüsü

Bu doküman, 15 Nisan 2026 tarihinde Zenodo üzerinden kamuya açıklanmıştır (DOI: 10.5281/zenodo.19428077). Bölüm II-VIII'deki tüm teknik özellikler prior art teşkil eder.

9.2. Enablement

Bir moleküler biyolog veya biyomühendis, bu dokümanda verilen:

· ligand gen/adları ve negatif ligand sekansları (SEQ ID NO: 1-5)

· L1CAM hedefleme domain tanımı (Ig1-2 domaini)

· LNP formülasyonu (molar oranlar, boyut, zeta)

· modRNA protokolü (CleanCap AG, N1-metil-pseudo-UTP, 120 nt polyA)

· ölçüm yöntemleri (jenerik + örnek katalog)

· θ_n belirleme yöntemi (ortalama + 2SD)

· algoritma denklemi ve parametreleri

sayesinde sistemi aşırı deney yapmadan uygulayabilir.

9.3. Kapsam Dışı

· Ligandların kimyasal sentezi (standart literatür)

· Belirli bir hücre hattında çalışıp çalışmadığı (fonksiyonel testler)

X. SONUÇ

APROS-V9.5, aşağıdaki somut özellikleri tanımlar:

Özellik	Değer
Hasta popülasyonu	60 yaş veya kanser/nörodejenerasyon/metabolik sendrom
Pozitif ligand	49
Negatif ligand (sekanlı)	8
Adresleme kombinasyonu	23.296
Biyobelirteç	18
Faz sıralaması	120
LNP formülasyonu	%25/40/25/10, 80±20 nm
modRNA protokolü	CleanCap AG, N1-metil-pseudo-UTP, 120 nt polyA
Yamanaka kombinasyonu	27
Kill-switch katmanı	4 (15 alt küme)
Öğrenme oranı	η = 0.1
θ_n belirleme	Ortalama + 2SD

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir özelliği içeren patent başvuruları, bu dokümanın yayın tarihi itibarıyla yenilik kriterini karşılamaz ve buluş basamağı iddiaları aşikâr varyasyon nedeniyle geçersizdir.

Muzaffer Enes Yünlü – Bağımsız araştırmacı

15 Nisan 2026